

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- 22 Date de dépôt 18 octobre 1972, à 15 h 31 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 1-6-1973.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 5/00.
- 71 Déposant : Entreprise dite : VEB JENAPHARM, résidant en République démocratique
allemande.
- 73 Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.
- 54 Procédé et dispositif pour la fabrication en continu de la DL- α -hydroxy- β , ρ -diméthyl- γ -
butyrolactone.

- 72 Invention de : Joachim Schmidt, Wolfgang Bamberg, Hartmut Grunert, Erhard Schorm et
Christian Weigelt.

- 33 32 31 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République démocratique allemande
le 19 octobre 1971, n. WP C 07 d/158.409 aux noms de Joachim Schmidt, Wolfgang
Bamberg, Hartmut Grunert, Erhard Schorm et Christian Weigelt.*

La présente invention concerne un procédé et un dispositif pour la fabrication en continu de la DL- α -hydroxy- β , β -diméthyl- γ -butyrolactone (DL-pantolactone), qui présente une grande importance comme agent préalable à la synthèse du DL-acide de pantothénique, du DL-pantothénate de calcium et du DL-panthénol, ainsi que du D-(+)-acide pantothénique, du D-(+)-pantothénate de calcium et du D-(+)-panthénol qui ont un grand intérêt thérapeutique comme vitamines.

La fabrication de la DL-pantolactone s'effectue en général de la façon qui est décrite ci-après. L'aldéhyde isobutyrique est condensé avec l'aldéhyde formique en présence de catalyseurs alcalins pour former le formisobutyraldol. La formisobutyraldol-cyanhydrine obtenue par action de l'acide cyanhydrique sur le formisobutyraldol est ensuite hydrolysée par chauffage avec des acides minéraux en acide α , γ -dihydroxy- β , β -diméthylbutyrique. L'acide α , γ -dihydroxy- β , β -diméthylbutyrique peut être ensuite facilement transformé en DL-pantolactone en le chauffant une nouvelle fois avec des acides minéraux.

On sait que, pour fabriquer le formisobutyraldol, on utilise comme catalyseur le carbonate de potassium. On a constaté que l'aldolisation peut également être catalysée avec des cyanures alcalins, cette façon de procéder s'est avérée comme étant plus avantageuse car la prochaine opération à laquelle on procède est la fixation par addition de l'acide cyanhydrique. La fabrication du formisobutyraldol s'effectue en général à une température comprise entre 0°C et 30°C, avec des durées opératoires de quelques heures. Dans quelques cas, en ajoutant du bisulfite de sodium, on obtient la combinaison formisobutyraldol-bisulfite de sorte que, du cyanure alcalin qui a été ajouté, ne sont libérées que des quantités équivalentes en acide cyanhydrique. Selon d'autres procédés de synthèse, on neutralise le mélange réactionnel contenant le formisobutyraldol et le cyanure de sodium avec des acides minéraux et on libère ainsi l'acide cyanhydrique nécessaire ; les temps d'opération pratiqués sont de 5 à 15 heures. Dans quelques procédés, la cyanhydrine formée est isolée par extraction avec de l'éther. D'habitude pourtant la cyanhydrine formée n'est pas isolée mais est hydrolysée par chauffage avec l'acide chlorhydrique concentré ou fumant et est transformée en acide α , γ -dihydroxy- β , β -diméthylbutyrique qui est en même temps lactonisé

en DL-pantolactone. Pour isoler la DL-pantolactone, le mélange réactionnel est séché par évaporation et le résidu est extrait avec de l'acétone. Selon un autre procédé, le mélange réactionnel est extrait directement avec du chlorure de méthylène, du chlorure d'éthylène, de l'éther ou de l'amylène hydraté. La DL-pantolactone brute obtenue est purifiée soit par recristallisation avec de l'éther/éther de pétrole, soit dans d'autres cas par distillation sous vide. Selon un procédé connu, une solution naturelle faite d'aldéhyde isobutyrique et de formaline avec addition de méthanol est ajoutée à une solution aqueuse de cyanure de sodium de telle sorte que la température dans le mélange réactionnel ne dépasse pas 20°C. Une fois l'addition terminée, on laisse reposer le mélange pendant environ 2 heures puis on le neutralise avec un acide minéral et, en le chauffant pendant une heure au reflux, on l'hydrolyse en acide α , β -hydroxy- β , β -diméthylbutyrique et on le lactonise en DL-pantolactone. La DL-pantolactone obtenue est extraite au moyen de chlorure de méthylène du mélange réactionnel et, après évaporation du solvant, est transformée en pentothénate de sodium par traitement avec de l'hydroxyde de sodium. On obtient un rendement de 62,3 % en DL-pantolactone pure par rapport à l'aldéhyde isobutyrique utilisé. Selon un autre procédé, on ajoute à une solution aqueuse de carbonate de potassium de la formaline à 37 % et du méthanol et, à ce mélange, on ajoute goutte à goutte et à une température de 25°C l'aldéhyde isobutyrique, puis on agite ce mélange pendant 2 heures à 25°C et pendant une heure à 35°C. La solution réactionnelle contenant le formisobutyraldol est ensuite mélangée en présence d'une solution de CaCl_2 , à une température de 5 à 10°C pendant une heure, avec une solution de NaCN et, après brassage pendant 3 heures, est neutralisée, hydrolysée et lactonisée au moyen d' HCl concentré. Avec ce procédé, on obtient un rendement de 86 %. Les procédés actuellement connus présentent différents inconvénients. L'utilisation du carbonate de potassium pour la condensation séparée en formisobutyraldol est coûteuse. De même, l'isolation du formisobutyraldol et la fabrication de la combinaison aldéhyde-bisulfite n'offrent aucun avantage. Des durées de réaction longues (y compris les temps de repos et de refroidissement) aux différents stades de la synthèse de la DL-pantolactone sont rendues obligatoires par le processus discontinu de tous les procédés con-

5 nus jusqu'à ce jour. La réalisation pratique de la synthèse s'avère donc peu commode et coûteuse. L'addition de la solution de CaCl_2 permet cependant d'avoir un rendement élevé en DL-pantolactone mais les inconvénients des temps de réaction de longue durée marquent également ce procédé. De plus, on y rencontre certaines difficultés dues à la formation de suspensions.

10 Le but de l'invention est de permettre à l'aide d'un dispositif approprié de travailler en continu, et par conséquent de créer les conditions de réaction telles qu'elles permettent d'obtenir des rendements élevés en DL-pantolactone avec des débits élevés, tout en évitant les inconvénients signalés.

15 Selon l'invention, la fabrication de la formisobutyraldol-cyanhydrine s'effectue dans un réacteur à circulation à l'intérieur duquel la solution réactionnelle est maintenue en circulation constante au moyen d'une pompe et qui est alimenté en continu à l'aide de pompes de dosage, en corps participant à la réaction, c'est-à-dire une solution de cyanure de sodium ainsi qu'un mélange d'aldéhyde isobutyrique, de formaline et de préférence d'un dissolvant refroidi à la température normale.

20 Le réacteur comporte un échangeur de chaleur grâce auquel il est possible d'évacuer instantanément la quantité de chaleur produite d'environ 30 Kcal/mol par mélange inverse intensif des produits en réaction avec la solution réactionnelle, et d'éviter également un échauffement local trop violent. Il en résulte un
25 affaiblissement des réactions secondaires et de la réaction inverse qui se déroule en équilibre notamment à température élevée de sorte que, par rapport aux procédés discontinus, on obtient un rendement en formisobutyraldol-cyanhydrine nettement plus élevé.

La réaction s'effectue avantageusement à des températures
30 comprises entre 0°C et 30°C, de préférence à 20°C. Le temps de séjour moyen dans le réacteur est compris entre 6 et 20 minutes, et est de préférence égal à 10 minutes. Ensuite, la réaction est poursuivie jusqu'à son terme dans un récipient de séjour subséquent parcouru sans qu'il y ait de réaction inverse, sous faible
35 chauffage et avec un temps de séjour subséquent compris entre 15 et 40 minutes, de préférence égal à 25 minutes. Par conséquent, le procédé prévu par l'invention permet de ramener au total le temps de réaction pour la synthèse de la formisobutyraldol-cyanhydrine d'environ 2 heures et demi à environ 35 minutes, avec

BAD ORIGINAL

une augmentation sensible du débit par rapport au volume de l'appareil.

L'hydrolyse et la lactonisation prévue ensuite pour transformer la formisobutyraldol-cyanhydrine en DL- α -hydroxy- β ,
5 β -diméthyl- γ -butyrolactone (DL-pantolactone) s'effectuent selon l'invention dans un réacteur tubulaire en matière résistant à l'acide, à l'aide d'acides forts non oxydants, de préférence à l'aide d'acide chlorhydrique concentré.

10 A l'aide de pompes, la solution de formisobutyraldol-cyanhydrine est introduite par une buse dans le réacteur tubulaire tout en ajoutant des doses voulues de l'acide minéral, de sorte que le mélange des deux éléments constitutifs est réalisé en moins d'1/10 de minute. Puis, au moyen d'un dispositif approprié,
15 le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 120°C et 150°C, de préférence à 130°C. Le temps de séjour à cette température est de 2 à 3 minutes, la pression étant comprise entre 15 et 20 atm rel. La solution acide de pantolactone sort à l'extrémité du réacteur par une soupape de tenue de pression et, de façon connue en soi, est débarrassée dans une colonne
20 de fractionnement du méthanol, du chlorure de méthyle formé comme sous-produit et des dernières traces de l'acide cyanhydrique, et est extraite de façon connue en soi avec un solvant organique.

Le procédé continu selon l'invention mis en application dans
25 le réacteur tubulaire sous pression permet d'utiliser des températures sensiblement supérieures à celles qui étaient utilisées habituellement jusqu'à ce jour, et qui allaient au maximum jusqu'à la température d'ébullition du mélange acide. Grâce à la température réactionnelle élevée utilisée pour la formation de la panto-
30 lactone, on peut se contenter pour le procédé proposé par l'invention de la durée de réaction extrêmement courte indiquée, qui est de quelques minutes, ce qui permet de traiter de grandes quantités en peu de temps.

Un autre avantage de cette façon de procéder est que, avec
35 les températures utilisées selon l'invention, l'acide cyanhydrique formé qui, dans les procédés connus, devait être détruit à part, est lui aussi saponifié. Grâce à ce fait et également grâce au fait que tout le processus de travail se déroule en circuits fermés, le procédé gagne notablement en sécurité d'hygiène et en

sécurité de travail.

Le rendement en pantolactone, par rapport à l'aldéhyde isobutyrique utilisé, est compris entre 75 % et 80 %.

Les caractéristiques et avantages de la présente invention
5 ressortiront d'ailleurs des exemples ci-après qui comprennent la description du dispositif utilisé, en référence à la figure unique du dessin annexé montrant schématiquement le dispositif.

EXEMPLE 1

10 Au moyen de pompes doseuses 1a, 1b, 1c on mélange séparément en continu dans un mélangeur 2, 5,45 l/h de formaline à 30 %, 5,35 l/h d'aldéhyde isobutyrique et 2,35 l de méthanol et on refroidit le mélange à la température normale au moyen d'un refroidisseur 3. Ce mélange est introduit en continu dans un
15 réacteur à circulation 4 dont le volume propre est de 3,4 litres, en même temps que 9,25 l/h d'une solution de cyanure de sodium (introduite par la pompe doseuse 1d) ayant une teneur de 2,90 kg/h en constituant actif NaCN (voir fig. 1). L'injection dans le réacteur se fait par les buses 5a et 5b. La vitesse de passage
20 des produits de réaction dans les buses est de 10 m/sec.

Le réacteur à circulation fonctionne à l'aide d'une pompe à circulation 6 qui produit un courant de circulation de 5700 l/h. Le nombre de circulations du réacteur est de 260, le temps de séjour moyen des produits de réaction est d'environ 10 minutes.
25 L'échangeur de chaleur 7 qui se trouve dans le circuit du réacteur est alimenté en liquide de refroidissement de telle sorte que la température de réaction à l'intérieur du réacteur ne dépasse pas 20°C. Le produit réactionnel qui sort du réacteur à circulation est, après avoir été refroidi à 15°C, amené dans un
30 récipient de séjour subséquent 8 qu'il traverse de bas en haut. Le temps de séjour dans ce récipient tubulaire (8,4 l de volume) est de 25 mn.

Après cessation de la réaction, la solution de formisobutyraldol-cyanhydrine obtenue est introduite dans un réacteur tubu-
35 laire platiné à l'intérieur en même temps qu'on lui ajoute 12 litres/heure d'acide chlorhydrique concentré ($-d = 1,19$). La solution de formisobutyraldol-cyanhydrine est injectée à l'aide de la pompe doseuse 1f en passant par la buse 5c (diamètre : 0,6 mm ; vitesse de passage : environ 20 m/sec.) tandis que l'acide chlo-

rhdyrique est introduit au moyen de la pompe doseuse 1e. La pression de service à l'intérieur du réacteur tubulaire est de 15 à 20 atm rel. Le premier tronçon 9 du réacteur tubulaire platiné intérieurement est réalisé sous forme d'échangeur de chaleur.

- 5 A l'aide de vapeur, le mélange réactionnel est chauffé à une température d'environ 130°C. Dans le deuxième tronçon 10 du réacteur qui est seulement muni d'un revêtement intérieur en polytétrafluoréthylène, le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant un laps de temps de 2,1 à 2,5 minutes.

- 10 Le diamètre du réacteur tubulaire est de 16 mm, la longueur de la partie jouant le rôle d'échangeur de chaleur est de 3 m et la longueur de la chambre de réaction de 6 m. Après avoir franchi la soupape de maintien de pression 11, le produit saponifié est détendu et ramené à la pression normale et est amené dans une colonne 12 fonctionnant en continu. Par entraînement à la vapeur
- 15 le produit réactionnel est débarrassé du méthanol et du chlorure de méthyle. Le produit pâteux sortant du fond de la colonne est refroidi à la température ambiante, et amené à une colonne à pulsation 13 fonctionnant en continu, puis est extrait à contre-
- 20 courant avec du chloroforme.

De l'extrait au chloroforme on peut sortir par heure de 6,9 à 7,3 kg de pantolactone avec une pureté de 90 %. Ceci correspond à un rendement de 75 à 80 % du rendement théorique par rapport à l'aldéhyde isobutyrique et au NaCN utilisés.

25

EXEMPLE 2

- D'une façon analogue à ce qui est décrit pour l'exemple 1, on obtient à partir de 5,45 l/h de formaline à 30 %, de 5,35 l/h d'aldéhyde isobutyrique, de 9,25 l/h de solution de NaCN et de 12
- 30 l/h d'acide chlorhydrique concentré, sans addition de dissolvant, 7 kg de pantolactane avec une pureté de 90 %. Rendement : 76 %.

EXEMPLE 3

- En procédant de façon analogue à l'exemple 1, à partir de
- 35 5,45 l/h de formaline à 30 %, de 5,35 l/h d'aldéhyde isobutyrique, de 2,35 l/h de méthanol, de 9,25 l/h de solution de NaCN et de 12 l/h d'acide sulfurique à 46 %, en faisant varier le temps de séjour dans le réacteur à circulation (20 mn), la température dans le réacteur à circulation (5°C), la durée de la réaction subsé-

72 36898

7

2156791

quente (40 mn), la température dans le réacteur tubulaire (150°C) et le temps de séjour dans le réacteur tubulaire (6 mn), on obtient 7 kg de pantolactone avec une pureté de 90 % (rendement : 76 %).

REVENDEICATIONS

- 1 - Procédé et dispositif pour la préparation en continu de la DL- α -hydroxy- β , β -diméthyl- γ -butyrolactone (DL-pantolactone), caractérisés en ce qu'on effectue la réaction
- 5 dans un réacteur à circulation muni d'un échangeur de chaleur dans lequel la solution réactionnelle est maintenue en circulation constante au moyen d'une pompe ; et en ce que les partenaires réactionnels, à savoir une solution de cyanure de sodium ainsi qu'un mélange d'aldéhyde isobutyrique, de solution de for-
- 10 maline et de préférence un dissolvant sont introduits en continu à l'aide de pompes doseuses ; en ce que la quantité de chaleur qui se dégage localement par suite de la réaction est évacuée instantanément par mélange inverse des produits en réaction avec la solution réactionnelle ; en ce qu'ensuite la réaction
- 15 est menée à son terme dans un tube traversé par le mélange réactionnel sans mélange inverse ; en ce que la formisobutyraldol-cyanhydrine obtenue à laquelle est ajouté un acide fort non oxydant en vue de sa transformation par hydrolyse en acide α , γ -dihydroxy- β , β -diméthylbutyrique puis de sa lactonisation
- 20 en DL-pantolactone, est introduite au moyen d'une buse dans un réacteur tubulaire, en matière résistant aux acides, la réaction étant effectuée sous pression et à des températures élevées et la solution acide de pantolactone étant évacuée par une vanne de maintien de pression.
- 25 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction ayant pour effet de transformer les produits de départ en formisobutyraldol-cyanhydrine s'effectue dans le réacteur avec un temps de séjour moyen de 6 à 20 minutes et à une température comprise entre 0°C et 30°C.
- 30 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la réaction subséquente s'effectue sous faible échauffement, avec un temps de séjour de 15 à 40 minutes.
- 4 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction d'hydrolyse et la réaction de lactonisation, ayant pour
- 35 effet de transformer la formisobutyraldol-cyanhydrine respectivement en acide α , γ -dihydroxy- β , β -diméthylbutyrique et en DL-pantolactone, s'effectue dans le réacteur tubulaire sous une pression qui est supérieure à la pression de vapeur propre du

mélange réactionnel, la température étant comprise entre 120°C et 150°C et le temps de séjour étant de 2 à 6 minutes.

- 5 - Dispositif pour la préparation en continu de la DL- α - hydroxy- β , β -diméthyl- γ -butyrolactone (DL-pantolactone), caractérisé en ce que l'installation se compose des pompes doseuses pour les produits introduits, 1a, 1c, 1c, 1d, 1e, 1f d'un mélangeur 2 pour les produits de départ : aldéhyde isobutyrique, formaline et éventuellement dissolvant, d'un refroidisseur 3 qui refroidit ces produits de départ à la température normale, d'un
- 10 réacteur à circulation 4 qui est doté de buses d'alimentation 5a, 5b, d'une pompe à circulation 6 et d'un échangeur de chaleur 7 ; d'un récipient de séjour subséquent 8, d'un réacteur tubulaire, dont le premier tronçon 9 platiné à l'intérieur, muni d'une buse d'injection 5c, joue le rôle d'échangeur de chaleur et
- 15 dont le deuxième tronçon 10 est revêtu à l'intérieur d'une couche de polytétrafluoréthylène ; d'une vanne de maintien de pression 11, d'une colonne 12 à fonctionnement continu et d'une colonne d'extraction à pulsations 13.

